

AUS DER UROLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK DER FREIEN UNIVERSITÄT
BERLIN IM STÄDTISCHEN KRANKENHAUS WESTEND

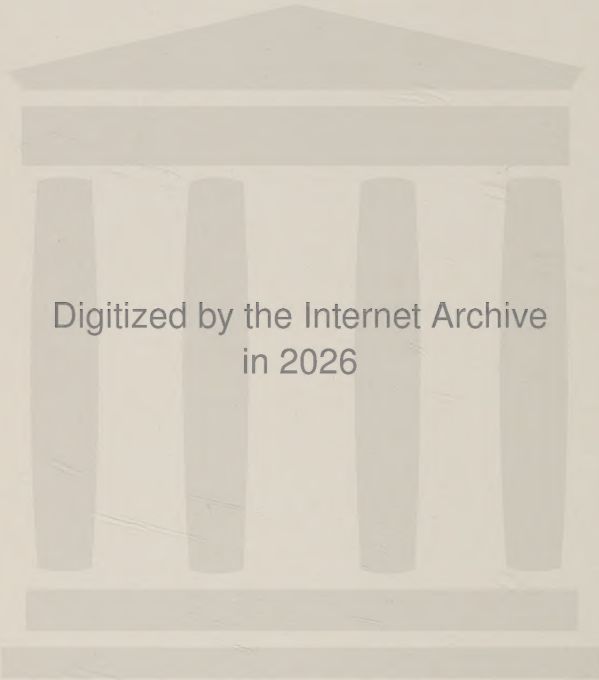
DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. WILHELM BROSIG

Untersuchungen über die durch
Tetracycline induzierte Fluoreszenz
von Blasentumoren.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter K r a f f t
aus Magdeburg

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER UROLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK DER FREIEN UNIVERSITÄT
BERLIN IM STÄDTISCHEN KRANKENHAUS WESTEND

DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. WILHELM BROSIG

Untersuchungen über die durch
Tetracycline induzierte Fluoreszenz
von Blasen Tumoren.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter K r a f f t
aus Magdeburg

Dekan: Professor Dr.med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr.med. Wilhelm B r o s i g

Korreferent: Professor Dr.med. Friedrich S t e i n



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 5.2.1969

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Literaturübersicht	1
III. Eigene Untersuchungen	5
1) Vorbemerkungen	5
a. Grundlagen der Fluoreszenz	
b. Eigenschaften der Tetracycline	
c. Beschreibung des Untersuchungs- gerätes	
2) Problemstellung	10
3) Methodik	11
4) Ergebnisse	14
a. Maligne Harnblasentumoren	
b. Benigne Harnblasentumoren	
c. Entzündungen der Harnblase	
IV. Diskussion	19
V. Zusammenfassung	25
VI. Tabellarischer Anhang	27
VII. Literaturverzeichnis	35

I. Einleitung

=====

Über die Eigenart verschiedener Antibiotika der Tetracyclinreihe, malignen Tumorgeweben im ultravioletten Licht eine charakteristische, goldgelbe Fluoreszenz zu verleihen, berichteten im Jahre 1957 RALL et al. (60) als erste.

Diese Entdeckung gab seither zahlreichen Untersuchern Anlaß, die durch Tetracyclin induzierte Fluoreszenz an den verschiedenen malignen Tumoren wie auch an anderen Geweben experimentell und klinisch zu prüfen.

II. Literaturübersicht

=====

Ihre eher zufällige Beobachtung bei einer mit Tetracyclinen (im Folgenden auch als TTC bezeichnet) behandelten Patientin mit metastasierendem Brustkrebs, deren Tumorgewebe unter der Bestrahlung mit ultravioletttem Licht goldgelb fluoreszierte, führten RALL et al. (60) auf eine spezifische Tumoraaffinität der TTC zurück; die Bestätigung dafür sahen sie in den Ergebnissen experimenteller Untersuchungen an Sarkom-37-Mäusen, bei welchen 24 Stunden nach der letzten TTC-Medikation nur noch Knochen, Zähne und Tumorgewebe Fluoreszenz zeigten. MILCH et al. (49) wiesen durch

Studien über die Verteilung der TTC-Fluoreszenz in Geweben und Organen karzinomfreier Tiere nach, daß bereits 12 Stunden nach der letzten TTC-Gabe goldgelbes Fluoreszieren nur noch in Knochen und Zähnen, aber nicht mehr in anderen Geweben vorhanden war.

Über karzinomspezifische TTC-Fluoreszenz in malignen Tumoren verschiedener Organe und Gewebe berichteten dann McLEAY (46) sowie PHILLIPS et al. (57), in unreifen und schnell wachsenden Karzinomen fanden sie die intensivste Fluoreszenz und McLEAY et al. (47) die quantitativ höchste TTC-Konzentration.

Zweifel an der Affinität der Tetracycline zu malignen Tumorgeweben sprachen aus den überwiegend negativen Fluoreszenzerggebnissen von BARLOW et al. (2), NESSEL u. WIGGERMANN (56) und HUPE (22). CARTER et al. (8) stellten bei Magen-Darm-Karzinomen eine Begrenzung der TTC-Fluoreszenz auf oberflächliche Zelltrümmer der Mucosa fest.

ACKERMAN u. McFEE (1), MACHADO et al. (41) sowie TAPP et al. (74) sahen die TTC-Fluoreszenz an das Vorhandensein von nekrotischen Regionen in malignen Tumoren gebunden, BARLOW et al. (2) bestätigten dies ebenfalls für Tumornekrosen, aber mehr noch für Salzinkrustationen an der Tumoroberfläche. In experimentellen Mammatumoren war Fluoreszenz besonders in kalzifizierten Nekroseherden zu beobachten (42). Die Fixierung der Fluoreszenz an Kollagenfasern, Makrophagen, Histiozyten und Zelltrümmer des Tumorstromas beschrieben VASSAR et al. (77) sowie MALIS u. COOPER (45); nach ihren Befunden war die Fluoreszenz nicht in der Tumorzelle selbst anzutreffen, eine Beobachtung, welche zwar auch von ROMAS et al. (63) gemacht wurde, jedoch ihren Widerspruch in Untersuchungen von MACHADO et al. (41),

TAPP et al. (74) und THOM (75) fand. Diese Autoren wiesen eine intrazelluläre TTC-Fluoreszenz nach, welche an maligne Zellen mit Zeichen des beginnenden beziehungsweise bestehenden Zelltodes gebunden war (41, 74). Nach RILEY jr. (62) ist das Tetracyclin in der malignen Zelle an Hydroxyl-Apatit-Kristalle gebunden.

Der Karzinomspezifität der TTC-Fluoreszenz wurde durch zahlreiche klinische und experimentelle Untersuchungsergebnisse eine gewisse Skepsis entgegengebracht. Es zeigte sich nämlich, daß auch andere, karzinomfreie Gewebe nach TTC-Gaben gelb fluoreszierten, wie es für Geschwürsregionen, Fettnekrosen des Pankreas, bronchopneumonische Herde, heilende Knochenfrakturen, arteriosklerotische Plaques, Kollagenfasern, künstlich infizierte Nieren und Nekroseherde einer Divertikulitis berichtet wurde (1, 16, 17, 19, 42, 43, 44, 49, 77). Die besondere Affinität der Tetracycline zu entzündlichen, ischämischen und toxischen Nekrosen verschiedener Gewebe fand Erwähnung durch KOVACS et al. (32), MALEK et al. (42 bis 44) und TAPP et al. (72, 73). DU BUY u. SHOWACRE (10) sowie SAXEN u. VAINIO (66) gelang es, eine intrazelluläre TTC-Fluoreszenz in normalen wie auch entzündlich veränderten Zellen zu demonstrieren.

Weniges ist bisher über die biochemische Natur einer Trägersubstanz einer TTC-Fluoreszenz bekannt. LACKO et al. (37) konnten im menschlichen Blutserum die Proteinbindung der TTC in Form eines TTC-Lipoprotein-Kalzium-Komplexes feststellen. LOO et al. (39) wiesen in Karzinomextrakten eine TTC-Polypeptid-Bindung nach. HÄKKINEN (17) nahm eine Verbindung des TTC mit schwefelhaltigen Polysacchariden an, und FINERMAN u. MILCH (14) befürworteten das Konzept eines TTC-Kalzium-Komplexes,

welcher zum Beispiel an der Oberfläche von Apatit-Kristallen in wachsenden Knochen (49, 50) und in apatithaltigen Harnsteinen (54) nachgewiesen werden konnte.

Über die Anwendung der Fluoreszenz-Diagnostik im Sediment von Magen-Darm- und Punktionsflüssigkeiten zum Nachweis von Magen-, Darm- und Bronchuskarzinomen sowie von malignen Tumoren im kieferchirurgischen Bereich wurden sehr unterschiedliche Resultate berichtet (3, 4, 5, 7, 8, 15, 21, 26, 29, 38, 59, 64, 65, 67, 68), diese Untersuchungsmethode wurde zumeist als nützlich, aber keineswegs als absolut zuverlässiger diagnostischer Test beurteilt. Die analog durchgeführte Fluoreszenzdiagnostik des Harnsedimentes zum Nachweis von Blasen- und Nierenkarzinomen wurde einerseits als zu unsicher abgelehnt (11), andererseits sehr positiv bewertet (35, 36). Fluoreszenzmikroskopische Studien des Prostatasekretes ergaben positive Fluoreszenzbefunde sowohl bei malignen als auch bei benignen Prostataerkrankungen (71).

Im Jahre 1964 berichteten WHITMORE jr. et al. (78) als erste über die Anwendung der mit ultraviolettem Licht vorgenommenen Cystoskopie zum Nachweis der TTC-Fluoreszenz bei 17 Blasenkarzinomen, von welchen 13 eine helle, grünlichgelbe, also positive Fluoreszenz zeigten, 2 fraglich positiv und 2 weitere fluoreszenz-negativ waren. Darüber hinaus gelang es den Autoren, in 6 Harnblasen insgesamt 9 Karzinombereiche, welche im weißen Licht als tumorunverdächtige Harnblasenschleimhaut imponierten, durch positive Fluoreszenz zu identifizieren. Weitere Erfahrungen mit dieser Untersuchungsmethode teilten WHITMORE jr. und BUSH (79) 1966 mit, von 21 Blasenkarzinomen wiesen 18 positive Fluoreszenz auf, außerdem entdeckten die Autoren wiederum mehrere Karzinome durch den Fluoreszenznachweis in unverdächtigen Blasenschleimhautbezirken.

FABIANO (12, 13) konnte ebenfalls bei Blasenkarzinomen mit der UV-Cystoskopie TTC-Fluoreszenz nachweisen, deren Intensität einerseits vom Malignitätsgrad, andererseits vom Grad der Salzinkrustation des Tumors bestimmt wurde. Mit Salzen inkrustierte Harnblasenpapillome riefen ebenfalls positive Fluoreszenz hervor. MELICK und NARYKA (48) entdeckten bei Chemikar-
beitern, welche mit der zu Blasenkrebs disponierenden chemischen Substanz Xenylamin Umgang hatten, mit der UV-Cystoskopie nach TTC-Medikation 6 Blasenkarzino-
me, deren Vorhandensein bei der normalen Cystoskopie mit weißem Licht nicht festzustellen war.

Bereits von anderen Autoren geäußerte Zweifel an der Karzinomspezifität der TTC-Fluoreszenz erhielten Unterstützung durch fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen von BARLOW et al. (2), welche nur bei 7 von 29 Blasenkarzinomen grünlichgelbe Fluoreszenz beobachteten.

Im deutschen Schrifttum sind bisher keine Untersuchungen veröffentlicht worden, welche sich im Bereich der Urologie mit Möglichkeiten der diagnostischen Anwendung der TTC-Fluoreszenz befassen.

III. Eigene Untersuchungen

=====

1). Vorbemerkungen

Es erscheint sinnvoll und zweckmäßig, zunächst auf einige Grundlagen zur Entstehung der Tetracyclin-Fluoreszenz hinzuweisen, will man nicht die Tatsache

einer vorhandenen, durch TTC ausgelösten Fluoreszenz als gegeben erachten.

In kurzer Darlegung wird daher im Folgenden auf bestimmte physikalische wie chemische Voraussetzungen und Gegebenheiten eingegangen werden, welche der Deutung dieses Vorganges dienen und die Notwendigkeit einer speziellen Untersuchungsmethodik zur sichtbaren Darstellung des Phänomens verständlich machen sollen. Diesen Erläuterungen schließt sich als technische Ergänzung der theoretischen Voraussetzungen eine Beschreibung des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Untersuchungsgerätes an.

a. Physikalische Grundlagen der Fluoreszenz.

Die Eigenschaft von Körpern oder Stoffen, das von ihnen absorbierte Licht in solches anderer Wellenlänge umzuwandeln, wird als Lumineszenz bezeichnet; diese kann - als Ausdruck einer Molekülerregung infolge Energieabsorption - außer von Lichtwellen auch von Wärme, Elektrizität und chemischen Reaktionen hervorgerufen werden. Es gibt zwei Arten der Lumineszenz: die Fluoreszenz und die Phosphoreszenz. Fluoreszierende Körper verwandeln nur während der Bestrahlung das absorbierte Licht in ein anderes Licht. Phosphoreszierende Körper senden das absorbierte und verwandelte Licht noch nach Aufhören der Bestrahlung aus, sie leuchten daher nach. Phosphoreszenzerscheinungen sind wesentlich seltener anzutreffen als Fluoreszenz, die praktische Bedeutung der letzteren ist daher größer. Nach MONTGRAIN (52, 53) wird unter Fluoreszenz die momentane Ausstrahlung von Licht durch ein Molekül oder Atom infolge der Absorption einer auftreffenden sogenannten Erregerstrahlung verstanden, sie ist cha-

akterisiert durch zwei spezifische Spektren: das Exzitations- oder Aktivationspektrum und das Emissions- oder Fluoreszenzspektrum. Der Vorgang der Absorption ist hochspezifisch, das heißt, die aus einer bestimmten Energiequelle hervorgehende Erregerstrahlung kann nur von Molekülen absorbiert werden, die eine bestimmte Struktur besitzen. Die Absorption einer aus dem Spektralbereich von 200 bis 800 nm (Nanometer, 1 nm = 10⁹ Ångström) stammende Lichtmenge durch ein Molekül versetzt dieses aus dem Ruhe- oder Normalzustand in einen Erregungszustand, wobei seine Elektronen durch Verschiebung auf andere Bahnen auf ein höheres Energieniveau gehoben werden (9). Ausdruck dieser Molekülerregung infolge der Energieabsorption ist die Fluoreszenz, die Frequenz der Emissionsstrahlung ist dabei geringer als die der Erregerstrahlung. Die Lichtenergie der erregenden Strahlung wird von dem Molekül in 10⁻¹⁵ Sekunden absorbiert, das Molekül bleibt dann im Erregungszustand für 10⁻⁸ Sekunden fluoreszierend, wobei die Elektronen auf ihre Ausgangsbahnen zurückkehren. Nach Abgabe des größeren Teiles der aufgenommenen Energie in Form der ausgesandten Fluoreszenzstrahlung befindet sich das Molekül wieder im Ruhe- oder Normalzustand (52, 53).

b. Eigenschaften der Tetracycline.

Das erste Antibiotikum der Tetracycline isolierte DUGGAN 1948 aus *Streptomyces aureofaciens*, es wurde Aureomycin^R benannt, chemisch stellt es Chlortetracyclin dar. Nach der Beschreibung eines weiteren Antibiotikums dieser Reihe, des Terramycins^R (5-Hydroxy-tetracyclin = Oxytetracyclin), durch FINLAY 1950 wurde wenig später die Kernsubstanz dieser Antibiotikagruppe,

das Tetracyclin (Achromycin^R), entdeckt (51).

Als weitere Homologe kamen dann das Pyrrolidinomethyl-tetracyclin (Reverin^R) und das Demethylchlortetracyclin (Ledermycin^R) hinzu.

Chemisch verhalten sich die Tetracycline amphoter, das heißt, in Abhängigkeit vom pH-Wert als Basen oder Säuren (25, 28), sie formen Komplexverbindungen mit bi- und trivalenten Metallionen und auch mit organischen Substanzen (14, 17, 20, 23, 24, 25, 28, 30, 31, 33, 34, 37, 39, 61). Es besteht eine relative Tendenz der Tetracycline, vor allem mit Kalzium stabile Komplexsalze zu bilden (14, 19, 23, 24, 50), sie sind in dieser Form in allen frisch kalzifizierenden Geweben (Knorpel, Wachstumszonen der Knochen) anzufinden (49, 50) und zum Beispiel zur Markierung des wachsenden Knochens benutzt worden (25, 50).

Auf die Besonderheiten in der Molekularstruktur der Tetracycline wiesen IBSEN u. URIST (25) hin (Abb. I). Die gekennzeichneten Molekülanteile I, II und III beinhalten die unabhängig voneinander reagierenden Gruppen des Moleküls, welche durch ihre Dissoziationsmöglichkeiten in einem pH-Bereich von 2 bis 11 für die Reaktionsfähigkeit des TTC-Moleküls verantwortlich sind. Die einzelnen reaktionsfähigen Gruppen können H⁺-Ionen innerhalb eines pH-Bereiches von 2 bis 11 binden oder freisetzen, wobei sie entsprechend als Säuren oder als Basen auftreten (25). Das in saurem pH-Bereich positiv geladene Molekül wird mit ansteigendem pH zunehmend negativ und stellt bei pH 11 ein vollständiges Anion dar (55).

Die TTC strahlen eine helle, goldgelbe Fluoreszenz mit einer Wellenlänge um 520 nm aus, wenn sie einer ultravioletten Bestrahlung zwischen 365 und 430 nm ausgesetzt werden (49, 58). Die spezifischen Voraus-

setzungen zum Auftreten der Fluoreszenz sind im Reaktionssystem C des TTC-Moleküls gegeben (siehe Abb. I). Durch die Dissoziation der H^+ -Ionen in diesem System werden die OH-Gruppen auf ein höheres, Elektronen freisetzendes Niveau angehoben (25). Dies würde die mit steigendem pH-Wert sich vergrößernde Intensität der Fluoreszenz erklären (24). Ebenso ist zu erwarten, daß Metallionenkomplexe mit diesen Phenolgruppen die Zahl der verfügbaren reaktionsfähigen Elektronen erhöhen, woraus ebenfalls eine Intensitätszunahme der Fluoreszenz resultiert, wie es für zahlreiche Metallionen gezeigt werden konnte (24, 28, 30).

c. Beschreibung des Untersuchungsgerätes.

Das zur Fluoreszenzcystoskopie verwendete Untersuchungsgerät hat folgende Bedingungen zu erfüllen (58):

1. Die UV-Lichtquelle muß äußerst stark sein, da ein erheblicher Anteil der auftreffenden Erregerstrahlung durch mehrfache Absorption, durch Energieumwandlung und vor allem dadurch verloren geht, daß nur ein kleiner Teil der insgesamt angestrahlten Fläche für Fluoreszenz empfänglich ist.
2. Da die Intensität des UV-Lichtes gering ist, und man sich daher dem zu beobachtenden Objekt möglichst weit nähern soll, ist es erforderlich, den Winkel zwischen der lichtaussendenden und lichtauf-fangenden Stelle so klein zu halten, daß Erreger- und Fluoreszenzstrahlung praktisch auf derselben Achse liegen. Nur durch entsprechende optische Anordnungen sind maximale Effekte zu erwarten.
3. Die erforderlichen Filter sollen eine gute Trennung zwischen maximaler Exzitationsstrahlung und maximaler Fluoreszenzstrahlung herbeiführen. Im Fall der

Tetracycline bedeutet dies eine Durchlässigkeit der Filter nur für Erregerlicht zwischen 365 und 430 nm und für Fluoreszenzlicht mit einem Maximum bei 520 nm (s. Abb. II).

Diese Voraussetzungen sind bei dem hier zur Anwendung kommenden Untersuchungsgerät erfüllt (Hersteller: Fa. R. Wolf GmbH, Knittlingen).

In einem UV-Licht-Projektor ist die Lichtquelle, eine Quecksilberdampf-Höchstdrucklampe mit 200 Watt Leistung (Osram HBO 200 W/2), extrakorporal untergebracht, deren Strahlungsdichteverteilung bei 367 nm ihr Maximum erreicht. UV-durchlässige Spezialfasern in einem Lichtleitkabel und im Cystoskop lassen das Licht vom Projektor in die Harnblase gelangen. Ein in einer Gleitschiene beweglich angebrachter Filtersatz mit drei UV-Filtern unterschiedlicher Dicke wird in den Strahlengang eingeschwenkt, durch das stärkste Filter kommt nur das zur Erregung der TTC erforderliche UV-Licht an das Objekt. Ein Gelbfilter am Okular der Optik beseitigt die Streustrahlung und läßt nur Licht von größerer Wellenlänge als 430 nm zum Auge des Untersuchers gelangen. Das Untersuchungsinstrument ist ein Cystoskop von 24 Charrière Durchmesser mit zwei verschieden abgewinkelten Übersichtsoptiken sowie einer Optik mit Arbeitseinsatz zum Einführen einer flexiblen Zange für die Entnahme von Biopsien.

2). Problemstellung

Seit der Veröffentlichung von RALL et al. (60) im Jahre 1957 über das Auftreten einer durch Tetracycline induzierten Fluoreszenz in malignen Tumoren sind in verschiedenen Disziplinen der Medizin Untersuchungen

mit dem Ziel durchgeführt worden, durch den Nachweis der charakteristischen Fluoreszenz in malignen Tumoren eine neue Untersuchungsmethode in der Krebsdiagnostik zu ermöglichen. Jedoch konnte die Karzinomspezifität der TTC-Fluoreszenz nur zum Teil bestätigt werden, zum Teil wurde sie angezweifelt oder gar bestritten.

Für das Fachgebiet der Urologie erlangte die TTC-Fluoreszenz Interesse, als 1964 WHITMORE jr. et al. (78) erste Mitteilungen über die Fluoreszenz von Blasenkarzinomen nach TTC-Anwendung machten und auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse auf neue diagnostische Möglichkeiten in diesem Bereich der Urologie hinwiesen. Wenngleich andere Arbeiten diese ersten Befunde zu bestätigen schienen (12, 13, 48, 79), blieb die karzinomspezifische Fluoreszenz auch hier nicht unwidersprochen (2).

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es sein, an Hand eigener Untersuchungen die TTC-induzierte Fluoreszenz bei Patienten mit Blasentumoren zu prüfen und zur Möglichkeit einer Differentialdiagnose zwischen benignen und malignen Blasentumoren durch Anwendung der Fluoreszenzcytoskopie Stellung zu nehmen.

3. Methodik

Es wurden insgesamt 30 Patienten untersucht, welche in der Mehrzahl wegen einer Makro- oder Mikrohaematurie erstmals in urologische Behandlung kamen. Bei einer kleineren Gruppe von Patienten bestanden Rezidive bereits bekannter Blasentumoren. Drei Patienten wurden vor und nach Elektroresektion des Blasentumors bezie-

hungsweise Blasenwandteilresektion sowie einer kombinierten Behandlung mit 5-Fluoro-uracil und Telekobalt-Bestrahlung untersucht, bei zwei weiteren Patienten erfolgte die UV-Cystoskopie erst nach Zytostatika- und Strahlenbehandlung. Bei einem Patienten mit einem Tumorrezidiv, welches etwa vier Monate nach der ersten Fluoreszenzcystoskopie nachzuweisen war, wurde die Untersuchung zweimal durchgeführt.

Als TTC-Präparate kamen das Oxytetracyclin (Terramycin^R), welches am schnellsten von allen Tetracyclinen wieder ausgeschieden wird (33, 34), und das Demethylchlortetracyclin (Ledermycin^R), dem auf Grund seiner gegenüber anderen Tetracyclinen höheren und konstanteren Blutserumkonzentration eine bessere Fluoreszenzeigenschaft anhaften soll (3, 27), zur Anwendung. Oxytetracyclin (= OTC) wurde peroral als Terramycin^R in Einzeldosen zu 250 mg 4-6mal täglich über 3-5 Tage gegeben, die OTC-Gesamtdosis lag im Durchschnitt bei 4 g, sie betrug höchstens 5 g, in einem Fall erreichte sie nur 3 g, da die Medikation wegen einer Darmunverträglichkeit abgebrochen werden mußte (Fall Nr. 23). Demethylchlortetracyclin (= DMCT) erhielten die Patienten in 3 täglichen Dosen in Form von Ledermycin^R-Kapseln zu 300 mg über 3-5 Tage, es wurden als DMCT-Gesamtdosis maximal 4,5 g, mindestens 2,7 g, im Durchschnitt 3 g gegeben. Während der TTC-Medikation wurden Gaben anderer Antibiotika vermieden, insbesondere wurde darauf geachtet, daß keine Präparate des Vitamin-B-Komplexes zur Anwendung kamen, da das darin enthaltene Riboflavin ein dem TTC-ähnliches Aktivations- und Fluoreszenzspektrum besitzt (31).

Die erste Untersuchung mit dem UV-Cystoskop wurde bei den Patienten vor Beginn der TTC-Behandlung vorgenommen, um eine Autofluoreszenz auszuschließen.

Unter Autofluoreszenz wurde hierbei nur eine in ihrer Qualität derjenigen des TTC ähnliche oder gleichartige Fluoreszenz verstanden, die bläulich-weiße Autofluoreszenz normaler oder pathologisch veränderter Gewebe erfuhr dabei keine Berücksichtigung. Die zweite Cystoskopie zur Feststellung der TTC-Fluoreszenz erfolgte dann nach Absetzen des Medikamentes, wobei ein Zeitraum von mindestens 36 Stunden zwischen der letzten Medikation und der Durchführung der Untersuchung abgewartet wurde, um zu gewährleisten, daß das im Körper nicht an bestimmte, erwartungsgemäß prädisponierte Gewebe fixierte Tetracyclin über den Harn- beziehungsweise Darmtrakt inzwischen eliminiert worden war. Bereits nach 24 Stunden ist eine einzelne TTC-Dosis größtenteils wieder ausgeschieden (28, 33, 34), nach dieser Zeit soll TTC nur noch in Knochen, Zähnen und malignen Tumoren, nicht aber in normalen Geweben nachzuweisen sein (6, 49, 60). Hinsichtlich der normalen TTC-Ausscheidung mag es hier von Bedeutung sein, daß eine Niereninsuffizienz oder Urämie, deren kumulativer Effekt auch für OTC und DMCT gilt (34), bei keinem der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten festzustellen war.

Das Tumormaterial zur histologischen Untersuchung wurde entweder durch eine Biopsie während der UV-Cystoskopie mit einer flexiblen Zange oder danach durch transurethrale Resektion entnommen; wenn es möglich war, erfolgte die Probeexcision während der Fluoreszenzcystoskopie aus fluoreszierenden Tumoranteilen.

4. Ergebnisse

Es muß als Nachteil der angewandten Untersuchungsmethode angesehen werden, daß die Beurteilung der Fluoreszenz nur vom Untersucher allein abhängt, wodurch ohne Zweifel Irrtümern in der Interpretation weniger einer vorhandenen oder nicht vorhandenen Fluoreszenz als vielmehr der graduellen Unterschiede ihrer Intensität Raum gegeben ist. Dieser Einschränkung muß auch die Beurteilung der Fluoreszenz in der vorliegenden Arbeit unterliegen, welche hier in der Art vorgenommen wurde, daß als "positiv" eine intensive, helle, grünlichgelbe Fluoreszenz bezeichnet wurde, während "negativ" fehlendes Fluoreszieren und "schwach intensiv" oder "mäßig intensiv" Zwischenstufen zum Ausdruck brachten.

Die Resultate der cystoskopischen Fluoreszenzuntersuchungen bei 30 Patienten sind in einer Übersichtstabelle (Tab. I) zusammengefaßt. Weitere unterteilende Tabellen stellen die Ergebnisse bei gut- beziehungsweise bösartigen Tumoren und bei Schleimhautentzündungen der Harnblase heraus.

a). Maligne Harnblasentumoren

Die Zusammenstellung der Tabelle II enthält nur die Patienten mit einem Karzinom. Da bei dem Patienten Nr. 1 in der histologischen Diagnose auf Grund von Zellatypien und Basisinfiltrationen der Verdacht auf ein Blasenkarzinom ausgesprochen wurde, ist dieser Patient der Gruppe der Karzinome zugeordnet worden. Auch die Patientin Nr. 24, bei welcher ein Rezidiv eines Kollum-Karzinoms mit Einbruch in die Blase bestand, ist in der Tabelle II aufgeführt. Die Patien-

ten Nr. 21 und 23, deren Karzinome durch Elektroresektion, Fluoro-uracil-Anwendung und Telekobalt-Bestrahlung bereits behandelt worden waren, sind nur im Sinne einer Kontrolle des Behandlungsverlaufes von Interesse, da eine UV-Cystoskopie vor dem Behandlungsbeginn nicht durchgeführt wurde; diese beiden Fälle bleiben daher bei der Frage nach der Möglichkeit einer Karzinomdiagnose durch den Fluoreszenznachweis unberücksichtigt.

Intensive grünlichgelbe Fluoreszenz konnte bei fünf der zwölf Patienten mit einem Karzinom festgestellt werden, bei drei Patienten war sie nur schwach bis mäßig intensiv, vier Patienten zeigten dagegen einen negativen Befund.

Die Fluoreszenz verteilte sich zumeist diffus und unregelmäßig über die Tumoroberfläche, teils punktförmig, teils konfluierend; bei fünf der acht fluoreszenz-positiven Karzinome war sie erkennbar an nekrotische Bezirke der Tumoroberfläche gebunden. Diese Tumornekrosen fluoreszierten ebenso wie abgestoßene, frei im Spülwasser schwimmende nekrotische Gewebefetzen am stärksten. Gleichartig intensiv war der Fluoreszenzbefund bei Anwesenheit von Salzinkrustationen an der Oberfläche der Karzinome; so wurden bei der Patientin Nr. 18 aus den am stärksten grünlichgelb leuchtenden Stellen des Tumors mehrere Probeexcisionen entnommen, deren histologische Untersuchung stärker regressiv verändertes, von Salzen inkrustiertes Exsudat ergab. Im Fall des Patienten Nr. 28 war ein schwach intensives Fluoreszieren ebenfalls nur an Salzinkrustationen der Tumoroberfläche fixiert, das rötlich-zottig aussehende Karzinom wies sonst keinerlei Fluoreszenz auf. Bei der Patientin Nr. 29 zeigten sich als Träger der

schwach bis mäßig intensiven Fluoreszenz sowohl in dem im rechten Blasenanteil sitzenden Karzinom wie auch im Fibroepitheliom im Bereich des linken Ostiums kleinere fetzige Oberflächennekrosen.

Die Feststellung der intensivsten TTC-Fluoreszenz in Tumornekrosen und Salzinkrustationen konnte auch für Blasensteine getroffen werden; bei der Wiederholungsuntersuchung des Patienten Nr. 3 (Tab.I) nach Durchführung einer Blasenwandresektion, Fluoro-uracil-Behandlung und Telekobalt-Bestrahlung fluoreszierten zahlreiche, bis erbsgroße Blasensteine ebenso kräftig grünlichgelb wie mehrere fetzig-zottige, von der Operationsnarbe ins Blasenlumen hereinragende Gewebnekrosen, darüber hinaus war in der Blase keine Fluoreszenz zu beobachten.

Der Nachweis einer gegenüber der bisher beschriebenen anderweitigen Lokalisation der TTC-Fluoreszenz konnte nicht geführt werden. Bei keinem der acht fluoreszenz-positiven Karzinompatienten zeigte tumor-unverdächtige, im weißen Licht höchsten entzündlich veränderte Blasenschleimhaut eine charakteristische Fluoreszenz, welche Hinweise auf weitere Karzinombereiche hätte geben können, gleiches gilt auch für die fluoreszenz-negativen Karzinome.

Hinsichtlich der Beschaffenheit der Tumoroberfläche bei den vier Karzinom-Patienten mit negativem Fluoreszenzbefund ist zu erwähnen, daß nur bei dem Patienten Nr. 3o erkennbare Tumornekrosen in größerer Ausdehnung vorhanden waren.

Bei der Patientin Nr. 21 war cystoskopisch im normalen weißen Licht nach der Behandlung mit Elektrosektion, Fluoro-uracil und Telekobalt-Bestrahlung nur

noch eine kleine, weißliche Narbe am Sitz des Tumors zu erkennen, im UV-Licht zeigten weder dieser narbige Bezirk noch die übrige Blasenschleimhaut TTC-Fluoreszenz. Das Blasenkarzinom der Patientin Nr. 23 wurde in gleicher Weise behandelt. Die danach durchgeführte Cystoskopie ergab den Befund von weißlichen, flach erhabenen und ziemlich derben Tumorregionen am Blasenboden, während sich an der Blasenhinterwand mehrere rundliche, bis erbsgroße Tumoren befanden. Im UV-Licht fluoreszierten die Tumorgebiete am Blasenboden und an der Blasenhinterwand schwach intensiv. Nach der Cystektomie konnten histologisch im Operationspräparat in den makroskopisch festgestellten Tumorregionen Reste eines undifferenzierten soliden Karzinoms nachgewiesen werden.

b). Benigne Harnblasentumoren

In der Tabelle III sind die Patienten mit gutartigen Harnblasentumoren, histologisch gekennzeichnet als Fibroepitheliome, aufgeführt.

Sechs von zwölf Patienten zeigten keine Tumorfluoreszenz, bei sechs Patienten imponierte sie als nur schwach bis mäßig intensiv, in keinem Fall bestand eine so kräftig grünlichgelbe Fluoreszenz wie bei den Karzinompatienten.

Bei zwei fluoreszenz-positiven Papillomen fanden sich gelbleuchtende, bis hirsekorngroße Punkte in wechselnder Anzahl diffus über die Tumoroberfläche verstreut. Bei dem Patienten Nr. 10 beschränkte sich die Fluoreszenz allein auf die Koagulationsnekrose einer vorangegangenen Probeexcision, im Fall des Patienten Nr. 16 war sie zahlreichen kleinen Oberflächennekrosen des

Tumors zuzuordnen; zwei weitere Papillome (Nr. 4 und 6) wiesen hingegen an der Tumoroberfläche umschriebene Salzinkrustationen auf, welche im UV-Licht für die schwach bis mäßig intensive Fluoreszenz verantwortlich waren.

Auch bei den Patienten mit Fibroepitheliomen der Harnblase konnte außerhalb des Tumorbereiches in makroskopisch tumorunverdächtiger Blasenschleimhaut keine Fluoreszenz nachgewiesen werden.

c). Entzündungen der Harnblase

Die Fluoreszenzergebnisse bei Patienten mit Harnblasenentzündungen sind in der Tabelle IV enthalten. Es handelte sich dabei um Patienten, welche auf Grund einer bestehenden Harnblutung unter dem Verdacht eines Blasentumors in die Klinik eingewiesen worden waren.

Während bei dem Patienten Nr. 8 keine Probeexcision aus der Harnblase durchgeführt und die Diagnose durch den cystoskopischen Befund gestellt wurde, erfolgte bei den anderen Patienten jeweils die histologische Untersuchung des transurethral entnommenen Probematerials.

Bei vier Patienten mit verschiedenen schweren Entzündungen der Harnblasenschleimhaut ließ sich weder im Bereich der entzündlichen Veränderungen noch in anderen Schleimhautregionen eine charakteristische Tetracyclin-Fluoreszenz feststellen.

Bei der Patientin Nr. 22 zeigten dagegen ein frei in der Spülflüssigkeit schwimmender, nekrotischer

Gewebsfetzen und ein umschriebener, größerer Nekroseherd an der Oberfläche der entzündlichen Veränderungen intensive Fluoreszenz, histologisch wurde bei dieser Patientin eine schwere, chronisch-eitrige und ulcerierende Entzündung diagnostiziert.

IV. Diskussion

=====

Den vorstehenden eigenen Ergebnissen der UV-Cystoskopie bei Patienten mit Blasen Tumoren ist zu entnehmen, daß die intensivste Fluoreszenz bei Blasenkarzinomen festzustellen war, und zwei Beobachtungen verdienen hierbei als bemerkenswert hervorgehoben zu werden:

1. Intensive grünlichgelbe Fluoreszenz ließ sich nur bei 42 % der malignen Blasen Tumoren nachweisen.
2. Vorhandene Fluoreszenz war überwiegend an makroskopisch erkennbare, nekrotische Regionen der Tumoroberfläche, vereinzelt an oberflächliche Salzinkrustationen gebunden.

Die Karzinome mit negativem Fluoreszenzbefund wiesen eine Oberfläche von rötlich-zottiger Beschaffenheit auf, erkennbare, nicht fluoreszierende Nekrosen wurden nur in einem dieser Fälle gesehen. Bei einem anderen Patienten leuchteten dagegen lediglich die größeren Salzinkrustationen im UV-Licht schwach gelb, das rötliche Tumorgewebe selbst war fluoreszenz-negativ.

Während bei der Hälfte gutartiger Blasentumoren Fluoreszenz nicht zu konstatieren war, konnte bei den positiven Befunden das Fluoreszieren nur als schwach bis mäßig intensiv charakterisiert und zweimal in Nekrosen, zweimal in Salzinkrustationen lokalisiert werden; in keinem dieser Fälle bestand eine qualitativ gleichartige Fluoreszenz wie bei den Karzinomen. Bei den verbleibenden zwei Fibroepitheliomen waren makroskopisch weder Nekrosen noch Salzinkrustationen zu erkennen, die schwach intensive Fluoreszenz verteilte sich stippchenartig diffus über die Tumoroberfläche.

Bei den unterschiedlich stark ausgeprägten Entzündungsformen der Harnblasenschleimhaut konnte nur einmal eine an gröbere Nekrosen fixierte, intensive Fluoreszenz beobachtet werden.

Seit der Entdeckung der TTC-Fluoreszenz in malignen Tumoren (60), aber auch in anderen, karzinomfreien Geweben und Organen (1, 16, 17, 19, 32, 42, 43, 44, 49, 72, 73) sind immer wieder experimentelle und klinische Versuche zur Feststellung der Lokalisation dieser Fluoreszenz in normalen, entzündlich veränderten und auch karzinomatösen Bereichen von Körpergeweben unternommen worden. Diese umfangreichen und akkuraten Studien spiegeln einen breiten Fächer sehr unterschiedlicher, oft gegensätzlicher Befunde und Interpretationen wieder und bringen deutlich die Variabilität des Phänomens der TTC-Fluoreszenz zum Ausdruck. So stehen der Mitteilung von PHILLIPS et al. (57), daß Nekrosen von Karzinomen nicht fluoreszierten, Befunde von ACKERMAN u. Mc FEE (1), MACHADO et al. (41) sowie TAPP et al. (74) gegenüber, welche die Fluoreszenz

direkt im Zusammenhang mit nekrotischen Regionen maligner Tumoren sahen. Die TTC-Affinität zu entzündlichen, ischämischen und toxischen Nekrosen wurden durch tierexperimentelle Untersuchungen von TAPP et al. (72, 73) nachgewiesen, gleiche Beobachtungen machten KOVACS et al. (32) und MALEK et al. (42-44), letztere fanden die Fluoreszenz besonders in kalzifizierten Nekroseherden vor. BARLOW et al. (2) stellte das Auftreten der Tumorfluoreszenz nach TTC-Gaben in Verbindung besonders mit Salzinkrustationen, aber auch mit Nekrosen der Tumoroberfläche heraus.

Auf die Bindung der TTC-Fluoreszenz an das Stroma des malignen Tumors, jedoch nicht an die Tumorzelle selbst, wurde mehrfach hingewiesen (1, 45, 63, 77), aber andere Untersuchungen widersprachen diesen Befunden. So konnten MACHADO et al. (41) die intrazelluläre Fluoreszenz in malignen Zellen nachweisen, wenn diese Zellen Zeichen des Zelltodes trugen, lebende, unversehrte Karzinomzellen dagegen zeigten ebenso wenig wie das Stroma Fluoreszenz. Auch TAPP et al. (74) hoben nachdrücklich hervor, daß maligne Zellen erst dann TTC in großer Quantität einlagerten, wenn Merkmale der Nekrose oder Nekrobiose nachweisbar waren.

Die bisherigen Forschungsergebnisse hinsichtlich der Lokalisation der TTC-Fluoreszenz in malignen Tumoren sind teilweise sehr widersprüchlich und lassen noch manche Frage ungeklärt erscheinen. Geringe Kenntnis besteht aber auch in Bezug auf die biochemische Natur der TTC-Bindung in malignen Geweben.

Von nekrotischen Karzinomgeweben ist seit einer Reihe von Jahren bekannt (68, 70), daß sie wesentlich höhere Kalziumkonzentrationen aufweisen als unversehrte Gewebe solcher Tumoren. Andererseits sind in zahlrei-

chen Untersuchungen die intensivste und am längsten anhaltende TTC-Affinität beziehungsweise TTC-Fluoreszenz nekrotischen Zellen und nekrotischen Regionen maligner Tumoren - vor allem auch kalzifizierten Nekroseherden - zugeschrieben worden (1, 2, 41, 74), weniger ausgeprägt traf dies auch für Nekrosen in benignen Geweben zu (16, 32, 42, 43, 44, 72, 73), und auch hier wiederum besonders für kalzifizierte Regionen (74). Die Konzeption eines TTC-Kalzium-Komplexes als Träger der Tetracyclin-Fluoreszenz wurde durch Untersuchungen von FINERMAN und MILCH (14) begründet, welche eine direkte Beziehung zwischen der TTC-Fluoreszenz und dem Kalziumgehalt biologischer Gewebe feststellten. In wachsenden Knochen konnte eine Oberflächenbindung des TTC an das Kalzium von Apatitkristallen nachgewiesen werden (49, 50), die gleiche Beobachtung wurde an apatithaltigen Harnsteinen gemacht (54). Mikroradiographische Studien mit radioaktivem Ca^{45} von HARRIS et al. (18) ergaben, daß in Knochenregionen mit TTC-Fluoreszenz die stärkste Radioaktivität des Ca^{45} zu messen war, wobei die Intensitäten der Fluoreszenz und der Radioaktivität offenbar einander parallel gingen. In malignen Tumoren kann nach RILEY jr. (62) die TTC-Lokalisation direkt der intrazellulären Existenz von Hydroxyl-Apatit-Kristallen zugeschrieben werden; KUNIN und COOPER (35, 36) erweiterten dies noch durch die Annahme auch interstitiell vorhandener Hydroxyl-Apatit-Kristalle.

Wie aus diesen experimentellen und klinischen Untersuchungen hervorgeht, hat die Hypothese einer TTC-Kalzium-Komplexbindung als Träger der Fluoreszenz eine weitgehende Unterstützung erfahren, und trotz des Fehlens eines genauen biochemischen Nachweises kommt ihr derzeit die wahrscheinlich größte Bedeutung zu. Inwieweit sich, ähnlich dem TTC-Lipoprotein-Kalzium-

Komplex im Blutserum (37), an einer TTC-Kalzium-Bindung in Nekroseherden maligner Tumoren Peptide beteiligen, ist bis jetzt noch nicht geklärt worden; doch darf diese Möglichkeit nicht außer acht gelassen werden, da ein TTC-Peptid-Komplex in malignen Tumoren nachgewiesen werden konnte (39).

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Untersuchungsergebnisse der TTC-Fluoreszenz bei gut- und bösartigen Harnblasentumoren lassen sich dahingehend interpretieren, daß offenbar von einer spezifischen Affinität der Tetracycline zu malignen Tumoren nur in dem Sinne gesprochen werden kann, als diese an vorhandene Nekrosen oder auch Salzinkrustationen der Tumoroberfläche gebunden ist, und deren Abwesenheit mit dem Fehlen dieser Veränderungen verknüpft zu sein scheint. Diese Beobachtung trifft auch für die gutartigen Harnblasentumoren und auch für Nekrosen bei einer schweren ulcerierenden Blasenentzündung zu. Der Tatsache, daß die Blasenkarzinome vermehrt Nekrosen und Salzinkrustationen und demzufolge eine intensivere Fluoreszenz als die benignen Blasenentumoren aufweisen, läßt sich nicht das Vorhandensein eines charakteristischen diagnostischen Merkmales zur Unterscheidung dieser Tumorarten entnehmen, zumal da eine echte Karzinomfluoreszenz in makroskopisch unversehrten Tumorregionen nicht anzutreffen war.

Die Feststellung einer nur an Nekrosen oder Salzinkrustationen der Oberfläche von malignen und auch benignen Harnblasentumoren gebundenen TTC-Fluoreszenz steht in einem Gegensatz zu den Befunden von WHITMORE jr. et al. (78, 79) und MELICK und NARYKA (48). Diese Autoren beschrieben keine Fluoreszenz in Nekrosen oder Salzinkrustationen von Blasenkarzinomen und entdeckten

andererseits in unverdächtigen Blasenschleimhautregionen maligne Tumoren durch Identifikation mit der UV-Fluoreszenz. FABIANO (12, 13) konstatierte bei Blasenkarzinomen goldgelbe Fluoreszenz, deren Intensität in Abhängigkeit zum Malignitätsgrad des Tumors und zu seiner Salzinkrustation stand, letztere rief auch bei Papillomen positive Fluoreszenz hervor.

Es finden sich somit die gleichen Widersprüche, wie sie auch hinsichtlich der Karzinomspezifität der TTC-Fluoreszenz in anderen Disziplinen der Medizin ausgesprochen worden sind. Der wesentliche Grund mag wohl darin zu suchen sein, daß das Phänomen der TTC-Fluoreszenz noch immer einer exakten Aufklärung und Darstellung des an die lebende, nicht geschädigte, maligne Tumorzelle gebundenen Vorganges harrt und bisher nur auf experimentellen und klinischen Hypothesen beruht. Einen weiteren Anlaß zu unterschiedlichen oder gar widersprechenden Befunden kann man in der Schwierigkeit sehen, eine vorhandene Fluoreszenz exakt als TTC-spezifisch zu identifizieren; so stellten BARLOW et al. (2) durch fluoreszenzspektrophotometrische in-vitro-Untersuchungen bei Blasenkarzinomen qualitativ ähnliche Fluoreszenzcharakteristika zwischen autogener und der durch Tetracycline induzierten Tumorfluoreszenz fest. Andere spektrophotometrische Messungen durch LYCETTE und LESLIE (40) ergaben hingegen, daß nekrotisches Gewebe maligner Tumoren eine geringere Autofluoreszenz aufweist als benachbartes normales Gewebe. Eine Autofluoreszenz der Tumoren in gleicher oder ähnlicher Qualität wie bei der Tetracyclin-Fluoreszenz konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Jedoch wird hieran der Nachteil einer rein subjektiven Beurteilung des Befundes bei der Fluoreszenz-

cystoskopie deutlich, welche es unmöglich macht, den durch metrische Methoden erhaltenen Ergebnissen ein Äquivalent entgegenzusetzen. Erst durch Schaffung objektiver und zuverlässiger Untersuchungsmethoden, adäquat zum Beispiel der Fluoreszenzspektrophotometrie, wäre eine irrtumsfreie und unbeeinflusste Interpretation von Fluoreszenzbefunden zu verwirklichen.

Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen ist dahingehend zusammenzufassen, daß die allein visuelle qualitative Beurteilung der UV-Fluoreszenz in Blasentumoren nach Tetracyclin-Anwendung keine ausreichende Grundlage zu bieten scheint, um daraus eine zuverlässige Unterscheidungsmethode in der Diagnose benigner und maligner Blasentumoren ableiten zu können.

V. Zusammenfassung

=====

Nachdem amerikanische Autoren auf eine neue diagnostische Möglichkeit aufmerksam gemacht hatten, welche sich aus dem Nachweis der TTC-Fluoreszenz bei Blasenkarzinomen durch Anwendung der UV-Cystoskopie zu ergeben schien, ließen nahezu kontroverse Befunde anderer Autoren ähnliche grundlegende Zweifel aufkommen, wie sie hinsichtlich der Karzinomspezifität des Fluoreszenzgeschehens für andere Disziplinen der Medizin wiederholt ausgesprochen worden waren.

Aufgabe dieser Arbeit sollte es daher sein, an Hand eigener Untersuchungen die durch TTC induzierte Fluoreszenz bei Patienten mit Blasentumoren zu prüfen und zur

Frage einer Differentialdiagnose zwischen gut- und bösartigen Blasentumoren durch Anwendung der Fluoreszenzcystoskopie Stellung zu nehmen.

Das Ergebnis der Fluoreszenzuntersuchung bei 30 Patienten mit benignen und malignen Blasentumoren und Entzündungen der Blasenschleimhaut ist wie folgt zusammenzufassen:

1. Nur 42 % der Blasenkarzinome wiesen intensive grünlichgelbe Fluoreszenz auf.
2. Vorhandene positive Fluoreszenz war überwiegend an Nekrosen, aber auch an Salzinkrustationen der Tumoroberfläche gebunden; diese Feststellung war für Blasenkarzinome, Blasenpapillome und einmal auch für Nekrosen einer Blasenschleimhautentzündung zu treffen.
3. In tumorunverdächtiger Blasenschleimhaut konnte keine charakteristische Fluoreszenz nachgewiesen werden.

Die Befunde stehen in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Untersuchern hinsichtlich der Lokalisation der Fluoreszenz, und sie scheinen einen klinischen Hinweis darauf zu geben, daß der Hypothese eines TTC-Kalzium-Komplexes als Fluoreszenzträger, mit oder ohne zusätzliche Bindung an ein Peptid, eine höhere Wahrscheinlichkeit zukommt. Auf Grund des Gegensatzes der vorliegenden Resultate zu den UV-cystoskopischen Befunden anderer Autoren wird auf die methodische Schwäche der angewandten Untersuchungstechnik hingewiesen. Abschließend wird festgestellt, daß eine nur visuell qualitativ beurteilte TTC-Fluoreszenz keine ausreichende und zuverlässige diagnostische Methode zur Unterscheidung maligner und benigner Harnblasentumoren darzustellen scheint.

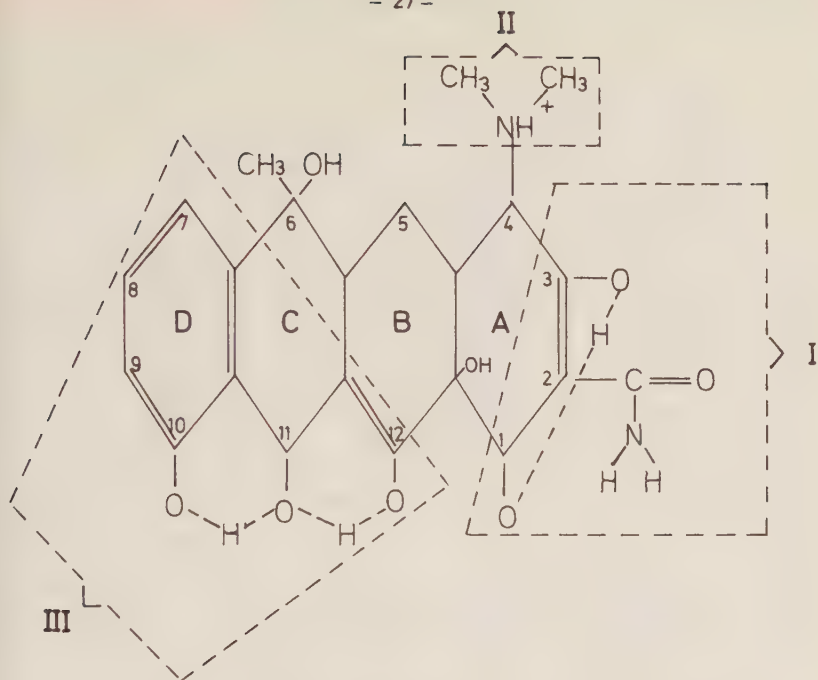


Abbildung 1. Darstellung des Tetracyclin-H⁺ mit den Ionisationssystemen der Funktionsgruppen I, II, III (25). Oxytetracyclin hat eine OH-Gruppe an C 5; Demethylchlorotetracyclin enthält an C 7 ein Chloratom, während die -CH₃-Gruppe an C 6 fehlt.

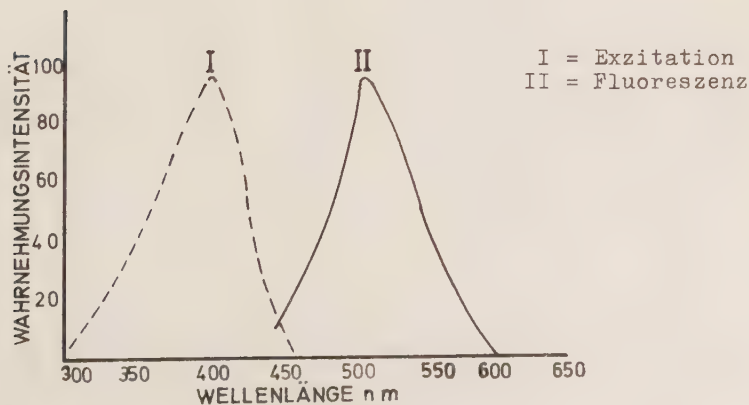


Abbildung 2. Exzitations- und Fluoreszenzspektrum der Tetracycline (nach A.W. KOHN bei QUINT u. Mitarb., 58).

Tabelle I

Nr.	Name Alter Geschlecht	Aufnahme- nummer	TTC- Gesamtdosis	TTC- Fluoreszenz	Histologische Diagnose
1	Sch., F. 83 J., m.	1214/68	5 g OTC	positiv	Fibroepitheliom, Verdacht auf Karzinom
2	B., H. 57 J., m.	1478/68	4 g OTC	negativ	solides Karzinom
3	G., P. 57 J., m.	1196/68 amb. 2770/68	2,7 g DMCT	positiv	Chondroid-Sarkom
3 a	idem	9477/68	4 g OTC	negativ	Chondroid-Sarkom, nach Blasenwandteilresektion, Fluoro-uracil und Tele-Cobalt
4	P., E. 70 J., m.	2097/68	2,7 g DMCT	schwach bis mäßig intensiv	Fibroepitheliom
4 a	idem	7105/68	5 g OTC	negativ	Fibroepitheliom
5	R., P. 73 J., m.	1263/68 amb.	2,7 g DMCT	negativ	Fibroepitheliom
6	L., F. 59 J., w.	2420/68	3,6 g DMCT	mäßig intensiv	Fibroepitheliom
7	St., R. 70 J., m.	2196/68	3 g DMCT	negativ	Fibroepitheliom

Nr.	Name Alter Geschlecht	Aufnahme- nummer	TTCT- Gesamtdosis	TTCT- Fluoreszenz	Histologische Diagnose
8	K., W. 38 J., m.	2641/68	3,3 g DMCT	negativ	Cystitis
9	K., K. 63 J., m.	2758/68	3,3 g DMCT	negativ	karzinomatöses Fibroepitheliom
10	W., A. 68 J., m.	3369/68	3,6 g DMCT	schwach intensiv	Fibroepitheliom
11	E., E. 58 J., m.	3853/68	4 g OTCT	negativ	chronisch-produktive und serös-zellige Entzündung, ulcerierend
12	G., J. 67 J., m.	3700/68	4 g OTCT	positiv	solides Karzinom
12 a	idem	7074/68	2,7 g DMCT	schwach intensiv	solides Karzinom, nach Fluöro-uracil und Tele-Cobalt
13	E., E. 66 J., m.	5557/68	4 g OTCT	negativ	chronische Entzündung
14	G., O. 73 J., m.	5607/68	4 g OTCT	schwach intensiv	Fibroepitheliom
15	B., A. 63 J., m.	5641/68	4 g OTCT	negativ	Fibroepitheliom
16	K., P. 62 J., m.	5650/68	4,5 g DMCT	schwach bis mäßig intensiv	Fibroepitheliom

Nr.	Name Alter Geschlecht	Aufnahme- nummer	TTC- Gesamtdosis	TTC- Fluoreszenz	Histologische Diagnose
17	H., W. 61 J., m.	5722/68	4 g OTC	schwach bis mäßig intensiv	teilweise papilläres Karzinom
17 a	idem	5722/68	5 g OTC	schwach bis mäßig intensiv	teilweise papilläres Karzinom, nach Fluoro- uracil und Tele-Cobalt
18	K., A. 65 J., w.	6833/68	3,3 g DMCT	positiv	solides Karzinom
19	A., P. 71 J., m.	6937/68	2,7 g DMCT	positiv	undifferenziertes solides Karzinom
20	W., W. 50 J., m.	7308/68	3,3 g DMCT	schwach bis mäßig intensiv	papilläres Fibroepitheliom mit Atypien
21	P., H. 71 J., w.	6966/68	3,9 g DMCT	negativ	papilläres Karzinom, nach Elektroresektion, Fluoro- uracil und Tele-Cobalt
22	K., M. 68 J., w.	7368/68	3,6 g DMCT	positiv	chronisch-eitrige und ulcerierende Entzündung
23	L., M. 73 J., w.	7389/68	3 g OTC	schwach intensiv	papilläres karzinomatöses Fibroepitheliom, nach Elektroresektion, Fluoro- uracil und Tele-Cobalt

Nr.	Name Alter Geschlecht	Aufnahme- nummer	TTC- Gesamtdosis	mmC- Fluoreszenz	Histologische Diagnose
24	V., L. 52 J., w.	7618/68	4 g OTC	negativ	undifferenziertes solides Karzinom
25	K., W. 61 J., m.	7849/68	4 g OTC	negativ	unspezifische chronische Entzündung
26	G., W. 71 J., m.	7755/68	4 g OTC	negativ	papilläres Fibro- epitheliom mit Aktivierung der basalen Zellschichten
27	M., G. 53 J., m.	9056/68	4 g OTC	negativ	Fibroepitheliom
28	St., A. 70 J., m.	9465/68	4 g OTC	schwach intensiv	undifferenziertes solides Karzinom
29	G., B. 68 J., w.	8845/68	2,7 g DMCT	schwach bis mäßig intensiv	undifferenziertes solides Karzinom am re. Blasenboden, Fibro- epitheliom mit atypien am li. Blasenboden
30	W., K. 64 J., m.	7868/68	4 g OTC	negativ	undifferenziertes solides Karzinom

Tabelle II

Nr.	TTC-Gesamtdosis	TTC-Fluoreszenz			Ne-kro-sen	Salz-in-krusta-tionen	Histologische Diagnose
		positiv	schwach bis mäßig intensiv (+)	negativ			
1	5 g OTC	+		-	+	-	Fibroepitheliom mit Zell-atypien u. Basalinfiltrationen, Karzinomverdacht
3	2,7 g DMCT	+			+	-	Chondroid-Sarkom
12	4 g OTC	+			+	-	solides Karzinom
18	3,3 g DMCT	+			-	+	solides Karzinom
19	2,7 g DMCT	+			+	-	undiff. solides Karzinom
17	4 g OTC		(+)		-	-	teilweise papilläres Karzinom
28	4 g OTC		(+)		-	+	undiff. solides Karzinom
29	2,7 g DMCT		(+)		+	-	undiff. solides Karzinom re. Blasenboden, Fibroepitheliom li. Blasenboden
2	4 g OTC			-	-	-	solides Karzinom
9	3,3 g DMCT			-	-	-	karzinomatöses Fibroepitheliom
24	4 g OTC			-	-	-	undiff. solides Karzinom
30	4 g OTC			-	+	-	undiff. solides Karzinom

Nr.	TTC- Gesamtodosis	TTC-Fluoreszenz		Ne- kro- sen	Salz- in- krusta- tionen	Histolo. ische Diagnose
		positiv +	schwach bis mäßig intensiv (+)			
4	2,7 g DMCT		(+)	-	+	Fibroepitheliom
6	3,6 g DMCT		(+)	-	+	Fibroepitheliom
10	3,6 g DMCT		(+)	+	-	Fibroepitheliom
14	4 g CTC		(+)	-	-	Fibroepitheliom
16	4,5 g DMCT		(+)	+	-	Fibroepitheliom
20	3,3 g DMCT		(+)	-	-	papilläres Fibroepitheliom mit Atypien
4 a	5 g CTC			-	-	Fibroepitheliom (Rezidiv)
5	4,7 g DMCT			-	-	Fibroepitheliom
7	3 g CTC			-	-	Fibroepitheliom
15	4 g CTC			-	-	Fibroepitheliom
26	4 g CTC			-	-	papilläres Fibroepitheliom mit Aktivierung der basalen Zellschichten
27	4 g CTC			-	-	Fibroepitheliom
12		0	6			

Tabelle IV

Nr.	TTC- Gesamtdosis	TTC-Fluoreszenz		Ne- kro- sen	Salz- in- krusta- tionen	Histologische Diagnose
		positiv	schwach bis mäßig intensiv (+)			
22	3,6 g DMCT	+		+	-	schwere chronisch- eitrige und ulcerie- rende Entzündung
8	3,3 g DMCT			-	-	klinisch: Cystitis (keine Biopsie)
11	4 g OTC			-	-	chronisch-produk- tive und serös- zellige Entzündung, ulcerierend
13	4 g OTC			-	-	chronische Entzündung
25	4 g OTC			-	-	unspezifische chronische Entzündung
5		1	0	4		

Literaturverzeichnis

=====

ACKERMAN, N.B. and A.S.
Mc FEE

Tetracycline fluorescence in
benign and malignant tissues.
Surgery 53: 247-252 (1963)

BARLOW, K.A., B.A. MAURICE,
M. CHIR, and P. ATKINS

Ultraviolet fluorescence of
bladder tumors following oral
administration of tetracycline
compounds.
Cancer 19: 1013-1018 (1966)

BERK, J.E. and S.M. KANTOR

Demethylchlortetracycline-induced
fluorescence of gastric sediment.
Use to differentiate benign and
malignant gastric lesions.
J.A.M.A. 179: 997-1000 (1962)

BERK, J.E.

Der Tetracyclin-Fluoreszenztest
zum Nachweis des Magenkarzinoms.
Triangel 6: 22-25 (1963)

BERK, J.E.

"All that glitters". A commentary
on the present status of the tetra-
cycline fluorescence test for
gastric cancer.
Amer.J.Gastroent. 46: 238-240 (1966)

BÖTTIGER, L.E.

On the distribution of tetracycline
in the body.
Antibiotics and Chemother. 5: 332-339.
(1955)

BURTON, P.A. and W.J.
CUNLIFFE

A comparison of tetracycline fluor-
escence and exfoliative cytology
in the detection of malignancy.
Lancet 1: 1002-1004 (1966)

9. CHRISTEN, A.G. Ultraviolet radiation and fluorescence in diagnosis, therapy and research.
J.Oral Ther.3: 62-79 (1966)
10. DU BUY, H.G. and J.L. SHOWACRE Selective localization of tetracycline in mitochondria of living cells.
Science 133: 196-197 (1961)
11. ESQUIVEL jr., E., I.M.BUSH, and W.F.WHITMORE jr. Ultraviolet tetracycline fluorescence of urinary sediments.
Invest.Urol.2: 602-604 (1965)
12. FABIANO, A. Il "fluorescent screening test" endoscopico (e intraoperativo) nei tumori vescicali e prostatici. Nota preventiva.
Acta Urol.Belg.34: 467-482 (1966)
13. FABIANO, A. Applicazioni pratiche della fluorescenza tetraciclinica in urologia.
Panorama med.Sandoz 1: 20-21, Januar/Februar 1967
14. FINERMAN, G.A.M. and R.A. MILCH In vitro binding of tetracycline to calcium.
Nature 198: 486-487 (1963)
15. GROSSMAN, M.J. Personal communication,
zit. bei KLINGER, J. and R.KATZ
16. HÄKKINEN, I. and A.HARTIALA Fluorescence of tetracycline in experimental ulcers and regenerative tissue injuries.
Ann.Med. Exp.Fenn.37: 115-120 (1967)
17. HÄKKINEN, I.P.T. Sulphate analysis of yellow fluorescent tissue in experimental cinchophen ulcers in dogs after tetracycline administration.
Scand.J.Clin.Lab.Invest.11: 301 (1959)

HARRIS, W.H., R.H. JACKSON,
and J. JOWSEY

zit.nach IBSEN et al.(24)

HARRIS, W.H., R. JACOBS,
E.P. KATZ, and M.J. GLIMCHER

The interaction between tetra-
cycline and reconstituted guinea
pig skin collagen in vitro.
Fed.Proc.22: 554 (1963)

HIGUCHI, T. and S. BOLTON

The solubility and complexing
properties of oxytetracycline and
tetracycline III.
J.Amer.Pharm.Ass. 48: 557-564 (1959)

HERRERA-MANDELLI, B.,
A. RAMIREZ-RAMOS, and
R. LEON-BARUA

Evaluation of the tetracycline
fluorescence test in the diagnosis
of gastric carcinoma. Experience
in 120 cases and review of the
literature.
Amer.J.Gastroent. 45: 199-206 (1966)

HUPE, K.

Die Tetrazyklinfluoreszenz maligner
Tumoren.
Krebsforsch.Krebsbekämpf.6: 406-408,
(1967)

IBSEN, K.H. and M.R. URIST

Complexes of calcium and magnesium
with oxytetracycline.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 109: 797 (1962)

IBSEN, K.H., R.L. SAUNDERS,
and M.R. URIST

Fluorometric determination of
oxytetracycline in biological
material.
Analyt.Biochem.5: 505-514 (1963)

IBSEN, K.H. und M.R. URIST

The biochemistry and the physiology
of the tetracyclines. With special
reference of mineralized tissues.
Clin.Orthop. 32: 143-169 (1964)

26. IBSEN, K.H., J.E.BERK,
and A.M. MORIMOTO A chromatographic modification of
the tetracycline fluorescence test
for gastric cancer.
Cancer Res. 27: 1296-1300 (1967)
27. JUMEL, F. Krebsdiagnose durch zytologische
Untersuchung in Verbindung mit dem
Tetracyclin-Fluoreszenz-Test.
Münch.Med.Wschr. 106: 2112-2114 ()
28. KELLY, R.G. and D.A.BUYSKE Metabolism of tetracycline in the
rat and the dog.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 130: 144 -148
(1960)
29. KLINGER, J. and R.KATZ Tetracycline fluorescence in the
diagnosis of gastric carcinoma.
Preliminary report.
Gastroenterology 41: 29-32 (1961)
30. KOHN, K.W. Mediation of divalent metal ions
in the binding of the tetracycline
to macromolecules.
Nature 191: 1156 (1961)
31. KOHN, K.W. Determination of tetracyclines by
extraction of fluorescent complexes.
Application to biological materials.
Analyt.Chem. 33: 862-866 (1961)
32. KOVACS, K., R.CARROLL,
and E. TAPP Tetracycline fluorescence in renal
ischemia.
Arch.Path. 78: 552-557 (1964)
33. KUNIN, C.M., A.C.DORNBUSH,
and M. FINLAND Distribution and excretion of four
tetracycline analogues in normal
young men.
J.Clin.Invest. 38: 1950-1962 (1959)
34. KUNIN, C.M. and M. FINLAND Clinical pharmacology of the tetracycline
antibiotics.
Clin.Pharmacol.Ther. 2: 51-69 (1961)

- KUNIN, S.H. and J.F.COOPER Tetracycline fluorescence in neoplastic urinary sediments. Invest.Urol.4: 490-503 (1967)
- KUNIN, S.H. and J.F.COOPER The technique of tetracycline fluorescence in urinary sediments. J.Urol.98: 397-401 (1967)
- LACKO, L., J.KORINEK, and M.BURGER The interaction of antibiotics of the tetracyclenic type with serum lipoproteins. Clin.Chim.Acta 4: 800-806 (1959)
- LESTER, P.D., H.SEVELIUS, G.JIMMERSON, and J.P. COLMORE New method for diagnosis of bronchogenic carcinoma. J.A.M.A. 191: 502-503 (1965)
- LOO, T.L., E.D. TITUS, and D.P. RALE Nature of fluorophore localizing in tetracycline-treated mouse tumor. Science 126: 253-254 (1957)
- LYCETTE, R.M. and R.B. LESLIE Fluorescence of malignant tissue. Lancet 2: 436 (1965)
- MACHADO, L., I.ZAIDMAN, J.R. GERSTEIN, F.LICHTENBERG, and S.J.GRAY Factors affecting the site and degree of localization of tetracycline in sarcoma 37 tumors. Cancer Res. 24: 1845-1853 (1964)
- MALEK, P. and J. KOLO Penetration of chlortetracycline into tissue affected by pathological changes. Antibiotics and Chemotherapy 10: 488-494 (1960)
- MALEK, P., J.KOLO, and F.ZAK Further studies on fluorescence of tetracycline analogues in pathologically changed tissues. In: Antimicrobial Agents Annual, Plenum Press, New York, 1961, p.206-209

44. MALEK, P., V.ZASTAVA,F.ZAK,
S.V.KOCVARA, and J.KOLC Distribution and retention of
tetracycline analogues in kidney
tissue in some pathological condi-
J.Urol. 89: 784-792 (1963)
45. MALIS, J. and J.F.COOPER The localization of tetracycline
microfluorescence in tumors of the
urinary tract.
J.Urol. 99: 183-186 (1968)
46. Mc LEAY, J.F. The use of systemic tetracyclines
ultraviolet in cancer detection.
A preliminary report.
Amer.J.Surg. 96: 415-419 (1958)
47. Mc LEAY, J.F., B.R.WALSKE,
and R.E. OGBORN Tetracycline in tumor.
Surg.Forum 11: 79-81 (1960)
48. MELICK, W.F. and J.J.NARYKA Carcinoma in situ of the bladder
in workers exposed to xenylamine:
diagnosis by ultraviolet light
cystoscopy.
J.Urol. 99: 178-182 (1968)
49. MILCH, R.A., D.P. RALL,
and J.E. TOBIE Bone localization of the tetra-
cyclines.
J.Nat.Cancer Inst. 19: 87-91 (1955)
50. MILCH, R.A., J.E. TOBIE,
and R.A. ROBINSON A microscopic study of tetracycline
localization in skeletal neoplasms
J.Histochem.Cytochem.9: 261-270 (1960)
51. MØLLER, K.O. Pharmakologie, Benno Schwabe u.Co
Verlag Basel/Stuttgart, 1958
52. MONTGRAIN, C. Bases élémentaires en fluorescence
Canad.J.Méd.Tech. 27: 124-130 (1964)
53. MONTGRAIN, C. Bases élémentaires en fluorescence
(La deuxième partie)
Canad.J.Med.Tech.27: 168-173 (1964)

- MULVANEY, W.P., C.W. BECK,
and M.A. QURESHI
Occurrence of tetracycline in
urinary calculi.
J.Urol. 94: 187-191 (1965)
- MUSSELMAN, E.M.
zit. bei KLINGER, J. and R.KATZ (29)
- NESSSEL, E.u.W.WIGGERMANN
Der Tetracyclin-Fluoreszenztest
in der Chirurgie maligner Tumoren.
Rhinolaryngologische Erfahrungen.
HNO 13: 346-349 (1965)
- PHILLIPS, J.W., E.G.COBB,
V.RICHARDS, W.D.RHODES,
D.C.LOEHRER, and J.L.
RITCHIE
The deposition and retention of
tetracycline in cancer.
Amer.J.Surg.100: 384-388 (1960)
- QUINT, R.H., J.H.HETT,
and F.J. WALLACE
Fluorescence cystoscopy.
J.Urol. 95: 208-214 (1967)
- RACHLIN, L. and J.R.
HARROWER
Degree of fluorescence in the
prognosis of malignant tumors.
Amer.J.Dig.Dis.12: 593-597 (1967)
- RALL, D.P., T.L.LOO,
M.LANE, and M.G.KELLY
Appearance and persistence of
fluorescent material in tumor
tissue after tetracycline administra-
tion.
J.Nat.Cancer Inst.19: 79-85 (1957)
- REGNA, P.P., I.A.SOLOMONS,
K.MURAI, A.E.TIMRECK, K.J.
BRUNINGS, and W.A.LAZIER
The isolation and general properties
of terramycin and terramycin salts.
J.Amer.Chem.Soc. 73: 4211-4215 (1951)
- RILEY jr., L.H.
personal communication,
zit. bei FINERMAN, G.A.M. and
R.A. MILCH (14)

63. ROMAS, N.A., M.TANNENBAUM,
B.FINGERHUT, and R.J.Veenema Sites of deposition of tritium
labeled tetracycline in induced
rat bladder tumors and ulcers:
a preliminary report.
J.Urol.97: 304-308 (1967)
64. SANDLOW, L.J., H.A.ALLEN,
and H. NECHELES The use of tetracycline fluor-
escence in the detection of
gastric malignancy.
Ann.Int.Med. 58: 409-413 (1963)
65. SANDLOW, L.H., H.NECHELES,
and H. LEVERETTE Tetracycline fluorescence and
cytological procedures compared
for the detection of malignancy.
Gut 7: 640-643 (1966)
66. SAXEN, L. and T.VAINIO Tetracycline fluorescence as a
marker for detection of viral
lesions in vitro.
Nature 201: 936-937 (1964)
67. SCHLEGEL, D.und D.UTTERMARK Krebsdiagnose durch zytologische
Untersuchung in Verbindung mit
dem Tetracyclin-Fluoreszenztest.
Münch.Med.Wschr.106: 2387-2388,
(1964)
68. SHEAR, M.J. zit.bei BARLOW et.al.(2) und
TAPP et al. (74)
69. SHERMAN, H.H., C.CHRYSANTHOU,
M.H.SUKOFF, D.MININBERG,
E.M.BECKMAN, and M.WEINGARTEN Tetracycline fluorescence in the
diagnosis of gastric carcinoma.
Gastroenterology 45: 84-89 (1963)
70. SUNTZEFF, V. and C.CARRUTHERS zit. bei BARLOW et al.(2) und
TAPP et al. (74)
71. STAFF, W.G. Tetracycline fluorescence of
prostatic secretion.
Invest.Urol.5: 358-360 (1968)

TAPP, E., R. CARROLL, and
K. KOVACS

The use of tetracycline fluorescence
to identify necrosis of renal tubules
and to assess renal blood flow.
Experientia 20: 393-394 (1964)

TAPP, E., R. CARROLL, and
K. KOVACS

Tetracycline fluorescence in
experimental renal lesions.
Arch. Path. 79: 629 (1965)

TAPP, E., R. CARROLL, and
K. KOVACS

Tetracycline fluorescence in
experimental tumours.
Brit. J. Cancer 19: 538-546 (1965)

THOM, H.K.

Zur Methode der mikroskopischen
Untersuchung vitalfluochromierter
Ergüsse.
Inaug.-Dissertation, Freie Univer-
sität Berlin 1963.

UDENFRIED, S., D.E. DUGGAN,
B.M. VASTA, and B.B. BRODIE

A spectrophotofluorometric study
of organic compounds of pharmaco-
logical interest.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 120: 26-32,
(1957)

VASSAR, P.S., A.M. SAUNDERS,
and C.F.A. CULLING

Tetracycline fluorescence in
malignant tumors and benign ulcers.
Arch. Path. 69: 613-616 (1960)

WHITMORE jr., W.F., I.M. BUSH,
and E. ESQUIVEL

Tetracycline ultraviolet fluor-
escence in bladder carcinoma.
Cancer 17: 1528-1532 (1964)

WHITMORE jr., W.F. and
I.M. BUSH

Ultraviolet cystoscopy in patients
with bladder cancer.
J. Urol. 95: 201-207 (1966)

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn
Prof.Dr.med.W. B r o s i g für die Überlassung
des Themas sowie für seine Anregungen und Beratung
bei der Durchführung der Arbeit herzlich zu danken.

Ebenfalls Dank sagen möchte ich Herrn Prof.Dr.med.
W. M a B h o f f , Direktor des Pathologischen
Institutes der Freien Universität Berlin, für seine
freundliche Genehmigung, die histologischen Befunde
der untersuchten Patienten anführen zu dürfen.

Lebenslauf

Am 14. September 1935 bin ich als ältester Sohn des Arztes Dr.med. Johannes Krafft und seiner Ehefrau Editha geb.Fuchs in Magdeburg geboren.

Einer vierjährigen Grundschulzeit folgte die humanistische Schulausbildung, welche ich 1946 in Magdeburg am Staatlichen Dom- und Kloster-Gymnasium begann. Nach der Übersiedelung unserer Familie nach Berlin war ich zunächst Schüler des Bérlinischen Gymnasiums zum Grauen Kloster; die Reifeprüfung bestand ich dann 1955 am Askanischen Gymnasium in Berlin-Tempelhof.

Als Student der Humanmedizin gehörte ich seit 1955 in Vorklinik und Klinik der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin an und schloß hier das Studium 1962 mit dem ärztlichen Staatsexamen ab.

Während der Medizinalassistentenzeit wurde ich zehn Monate in der Inneren Medizin, zehn Monate in der Chirurgie und vier Monate in der Frauenheilkunde ausgebildet. 1964 erhielt ich die Bestallung als Arzt.

Anschließend war ich als Assistenzarzt für zwei Jahre an einer urologischen Klinik in Stuttgart und für ein weiteres Jahr an einer chirurgischen Klinik in Kronach/Bayern tätig. Seit 1967 bin ich Assistent an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin.

